

## ALERGIJSKE BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA - KLINIČKI ASPEKTI

### ALLERGIC RESPIRATORY DISEASES - CLINICAL ASPECTS

## Teška astma

### Severe Asthma

Sanja Popović-Grle

KBC Zagreb

Klinika za plućne bolesti "Jordanovac"

Poliklinka

10000 Zagreb, Jordanovac 104

**Sažetak** Teška astma prisutna je u 5-10% bolesnika s astmom. Točni patofiziološki mehanizmi nisu poznati, ali je češća neutrofilna upala u dišnim putovima ili odsutnost upalnih promjena uz ubrzano remodeliranje bronha. Klinički se najčešće radi o nealergijskoj astmi u žena, pretežno fenotip astme kasne pojavnosti i aspirinska astma, dok alergijska astma znatno rjeđe pripada skupini teških astma. U svakog bolesnika s teškom astmom treba više puta evaluirati dijagnozu astme, pridržavanje terapije i tražiti pokretače astme. Prije nego što se u liječenju teške astme uvedu peroralni kortikosteroidi treba upotrijebiti najviše doze inhalacijskih kortikosteroida, do 2.000 µg beklometazona, uz dodatak beta<sub>2</sub>-agonista dugog djelovanja, antagonista leukotrijenskih receptora, teofilinskih preparata i antikolinergika dugog djelovanja. Ako se ne postigne uspjeh, može se pokušati liječenje omalizumabom ili antimikotikima više mjeseci, ili personalizirani pristup bolesniku. Razvijene su i bronhološke metode termoplastike. Liječenje bolesnika s teškom astmom odnosi 30-50% novčanih sredstava uloženi u liječenje astme.

**Ključne riječi:** teška astma, definicija, fenotip, liječenje

**Summary** Severe asthma is present in 5-10% of asthma patients. Its exact pathophysiological mechanisms are not known. However, neutrophilic airway inflammation or absence of inflammatory changes with accelerated bronchial remodeling have been often recorded. Clinically, non-allergic asthma in women, mostly late-onset and aspirin asthma phenotype, is the most common type of severe asthma. Allergic asthma may be classified as severe in a significantly lower number of cases. In every patient with severe asthma, its diagnosis and compliance should be evaluated on several occasions and triggers explored. The administration of oral corticosteroids should be preceded by the administration of the highest doses of inhaled corticosteroids, i.e. up to 2,000 µg of beclomethasone, with the addition of long-acting beta<sub>2</sub>-agonists, leukotriene receptor antagonists, theophyllin preparations and long-acting anticholinergics. In the event of treatment failure, omalizumab or several months of antifungal therapy, or a patient-tailored approach should be applied. Bronchial thermoplasty has been also developed. The treatment of patients with severe asthma requires 30- 50% of funds earmarked for asthma treatment.

**Key words:** severe asthma, definition, phenotype, treatment

Teška astma prisutna je u 5-10% populacije bolesnika s astmom (slika 1) (1). S obzirom na mnoge specifičnosti, tijek i progresiju bolesti, odgovor na liječenje i prognozu, teška se astma može promatrati kao zaseban klinički entitet. U ovom tekstu raspravlja se o dijagnostičkim kriterijima za tešku astmu, patofiziološkim mehanizmima, kliničkoj slici i mogućnostima liječenja bolesnika s teškom astmom.

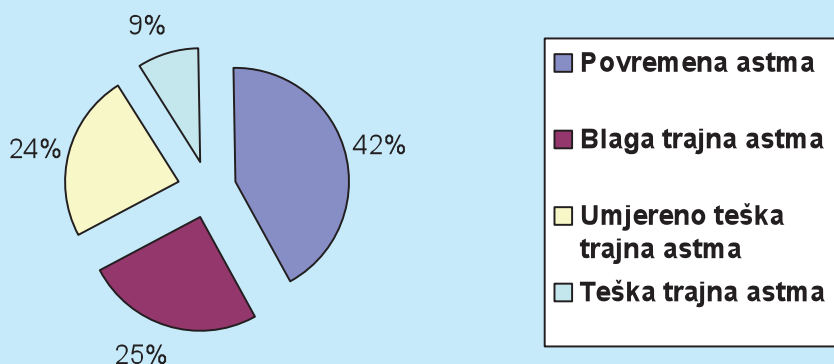
U teškoj astmi postoji ireverzibilna opstrukcija dišnih putova, koja se ne poboljšava uz primjenu visokih doza inhalacijskih kortikosteroida (ICS) i dugodjelujućih beta<sub>2</sub>-agonista (LABA, od engl. *Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists*). U 30-40% bolesnika s teškom astmom kontrolu bolesti nije moguće postići ni uz dodatak peroralnih kortikosteroida. Iako teška astma, koja se često naziva i refraktorna astma (u internacionalnoj literaturi često se rabe engl. nazivi: *Difficult to treat asthma*, *Difficult to control asthma*, *Resistant asthma*) pogađa oko 5% bolesnika s astmom, na njihovo liječenje troši se 30-50% novčanih sredstava uloženi u

liječenje astme (2). Ovi troškovi odlaze uglavnom na neplanirane posjete liječniku, hospitalizacije i nuspojave kortikosteroidne terapije. Teška astma može se podijeliti u tri osnovne skupine: ovisna o steroidima, rezistentna na primjenu steroida te astma s teškim egzacerbacijama koje ugrožavaju život bolesnika.

Prema Američkomu torakalnom društvu (3) postoje glavni i sporedni kriteriji za dijagnozu teške astme. Za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti najmanje jedan glavni kriterij i najmanje dva sporedna kriterija (tablica 1).

U svijetu postoji velik interes za izučavanje teške astme te postoje brojni međunarodni projekti koji se bave ovim problemom. Najčešći je cilj ovih projekata utvrditi temeljni uzrok teške astme i odgovoriti na pitanje zašto se u ovoj skupini astmatičara ne može postići zadovoljavajuća kontrola bolesti uz lijekove kojima je to moguće u više od 90% ostalih bolesnika s astmom. Ovim se problemom osobito

## Distribucija prema stupnju težine astme\*



Slika 1. Distribucija bolesnika s astmom prema stupnju težine.

\*klasifikacija prema Globalnoj inicijativi za astmu (GINA)

intenzivno bave dvije skupine stručnjaka. U 12 centara iz 9 država Europske Unije uspostavljena je Europska mreža za razumijevanje mehanizama teške astme (engl. *European network for understanding mechanisms of severe asthma*; ENFUMOSA study group) (4), a pri američkomu Nacionalnom institutu za bolesti srca, pluća i krvi (NHLBI) osnovana je multicentrična grupa SARP za izučavanje teške astme (od engl. *Severe asthma research program*).

Tablica 1. Glavni i sporedni kriteriji za postavljanje dijagnoze teške astme, potrebno je zadovoljiti najmanje jedan glavni kriterij i najmanje dva sporedna kriterija (prema: *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.)

GLAVNI KRITERIJI:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• trajna ili gotovo trajna uporaba peroralnih kortikosteroida (više od 6 mjeseci na godinu)</li> <li>• potreba za visokim dozama ICS-a</li> </ul>
SPOREDNI KRITERIJI:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• potreba za uporabom drugoga temeljnog lijeka, uz ICS: LABA, LTRA, teofilini produžena djelovanja</li> <li>• svakodnevna ili gotovo svakodnevna uporaba simpatikomimetika kratkog djelovanja</li> <li>• trajna, ireverzibilna (fiksirana) opstrukcija dišnih putova (<math>FEV_1 &lt; 80\%</math> referentne vrijednosti i/ili dnevna varijabilnost vršnog izdisajnog protoka <math>PEFR &gt; 20\%</math>)</li> <li>• jedan ili više posjeta hitnim medicinskim službama na godinu</li> <li>• tri ili više primjena peroralnih kortikosteroida na godinu (u trajanju od 7 do 14 dana)</li> <li>• brzo, naglo pogoršanje bolesti kada se doza peroralnih ili inhalacijskih kortikosteroida snizi za 25%</li> <li>• jedna vrlo teška (životna ugroza) egzacerbacija astme u životu</li> </ul>

Legenda: ICS – inhalacijski kortikosteroidi, LABA – simpatomimetici dugog djelovanja, SABA – simpatomimetici kratkog djelovanja, LTRA – antagonisti kratkog djelovanja,  $FEV_1$  – forsrani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi,  $PEFR$  – vršni protok u izdisaju.

Iako obje grupe sustavno izučavaju bolesnike s teškom astmom i redovito publiciraju rezultate tih ispitivanja, još nisu utvrđeni patofiziološki mehanizmi specifični upravo za ovu kategoriju bolesnika. Iako se autori generalno slažu da je u ovih bolesnika češći neutrofilni obrazac upale u dišnim putovima i ubrzano remodeliranje bronha, većina je drugih rezultata nekonzistentna. Holgate i sur. izvijestili su da je neutrofilna upala utvrđena u 36% bolesnika s teškom astmom i 28% bolesnika s drugim oblicima ove bolesti (5). Nalaz je eozinofila nekonzistentan, a čini se da postoji i podskupina bolesnika s teškom astmom u kojih se ne može utvrditi značajnija upala u sluznici dišnih putova (6). Među mogućim etiološkim čimbenicima navode se infekcija (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma sp.*, respiratorni sincicijski virus), alergija na nepoznate alergene (alergeni spora plijesni ili gljiva) ili čak autoimunosni poremećaj.

### Patofiziološke osobitosti teške astme

Astma je poremećaj u dišnim putovima karakteriziran inflamacijom posredovanom s TH-2 i povećanim otpuštanjem medijatora. Upalne promjene u bolesnika s teškom astmom zahvaćaju pretežno periferne dišne putove, uključujući i manju involviranost alveola. Postoji međutim fenotip teške astme gdje nedostaju dokazi o upalnim promjenama bronha, ali postoji zadebljanje glatke muskulature bronha, ili ekstenzivno remodeliranje epitela i stijenke dišnih putova. Obilježja teške astme jesu trajno suženje dišnih putova, ireverzibilnost bronhoopstrukcije na primjenu bronhodilatatora, hiperinflacija plućnog parenhima i izrazita bronhalna hiperreaktivnost. Grupa SARP ističe tzv. *air-trapping* i ireverzibilnu bronhoopstrukciju kao vodeća obilježja teške astme (7). U podlozi navedenih osobitosti nalazi se značajna sklonost ubrzanom remodeliranju dišnih putova (8).

Prisutnost teških ireverzibilnih opstruktivnih smetnja ventilacije nije samo niska vrijednost jednoga spirometrijskog parametra – forsiranog ekspiracijskog volumena u prvom

sekundi (FEV<sub>1</sub>). Iza tih sniženih pokazatelja plućne funkcije nalaze se bolesnici s teškom astmom koji imaju brojne tegobe, česte egzacerbacije i potrebe za hospitalizacijama, a u najtežim slučajevima i za mehaničkom ventilacijom. U skupini bolesnika s teškom astmom koji su zbog egzacerbacije liječeni u jedinicama intenzivne skrbi, intubirani i umjetno ventilirani nalazi se najveći broj bolesnika s astmom s letalnim ishodom. Svake godine u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) umire oko 5.000 ljudi zbog astme.

## Klinička obilježja teške astme

Europska studija ENFUMOSA pokazala je da je najčešći fenotip teške astme nealergijska astma u žena (4:1 u odnosu prema 1,4:1 među svim bolesnicima s astmom). Neka istraživanja u djece pokazala su da je vrijednost ukupnog imunoglobulina E (IgE) marker stupnja težine teške astme (9), dok su drugi istraživači izvijestili o nižoj razini IgA i IgG<sub>2</sub> u bolesnika s teškom astmom u odnosu prema zdravom pučanstvu (10). Skupina istraživača PRACTALL (od engl. *Practical Allergy*) pri Europskoj i Američkoj akademiji za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI i AAAAI) ističe važnost zasebnih endotipova astme. Endotip bi bio podtip definiran posebnim patofiziološkim mehanizmom i karakterističnim fenotipom astme. Prema toj skupini autora češći endotipovi teške astme bili bi tzv. astma kasne pojavnosti (od engl. *Late onset*) i aspirinska astma, a znatno rjeđe i alergijska astma (11). Među bolesnicima s teškom astmom izdvojen je i fenotip nestabilne astme (engl. *Brittle asthma*, *brittle*: krhak, nestabilan). Mišljenja autora o ovom fenotipu nisu ujednačena, neki smatraju da se radi o posebnom obliku bolesti, dok drugi tvrde da je to krajnji, najteži oblik teške astme. Nestabilnu astmu prema M. Turner-Warwick (1977.) karakterizira iznimno velika (> 40%), kaotična, dnevna varijabilnost vršnog izdisajnog protoka (*Peak expiratory flow rate* – PEFR) (tip 1) ili relativno stabilan PEFR uz iznenadne teške egzacerbacije koje nastaju tijekom nekoliko minuta (tip 2) (12). Prevalencija ovog oblika bolesti je niska, oko 0,05% (13). Interesantan je nalaz visoke učestalosti alergije na hranu u ovih bolesnika: kikiriki, soja, riba, mliječni proizvodi (23-50%) (13). U anamnezi većine bolesnika s teškom astmom nalaze se infekcije respiracijskog sustava, sinusitisi i upale pluća te se smatra da je pneumonija u astmi rizični čimbenik za fenotip teške astme.

## Liječenje bolesnika s teškom astmom

Cilj liječenja bolesnika s teškom astmom jest maksimalno ublažiti simptome bolesti, smanjiti uporabu peroralnih kortikosteroida, produžiti razdoblja bez potrebe za sustavnim kortikosteroidima, prorijediti egzacerbacije, hitne intervencije i/ili hospitalizacije. Prije nego što se uvedu peroralni kortikosteroidi, treba upotrijebiti najviše doze ICS-a. Vrlo visoke doze inhalacijskih kortikosteroida znače do 2.000 µg beklometazona, 1.280 µg ciklezonida, 1.600 µg budezonida ili do 1.000 µg flutikazona. Najviše primjenjivane

doze ICS-a u kliničkoj praksi u teškoj astmi bile su 3.200 µg budezonida i 2.000 µg flutikazona, obično podijeljeno u 4 dnevne doze (14).

Budući da je dio bolesnika s teškom astmom ovisan o kortikosteroidima, dok su drugi na njih rezistentni, preporučuje se pragmatičan terapijski pristup. To znači da se u bolesnika s teškom astmom u kojih dobru kontrolu bolesti nije moguće postići visokim dozama kombinacije ICS-a i LABE, uz dodatak LTRA i/ili teofilina, antikolinergika dugog djelovanja, u terapiju treba uvesti i peroralne kortikosteroide u dozi od 1/2 do 1 mg/kg tjelesne mase. Najčešće se propisuje prednizolon 40-60 mg na dan, jednokratno, ujutro. Ovu terapiju treba nastaviti najmanje 2 tjedna, a potom naglo sniziti dozu na 20 mg na dan tijekom sljedeća 2 tjedna. Nakon mjesec dana liječenja, na temelju kliničke i funkcijske procjene stanja astme, može se utvrditi je li bolesnik rezistentan na kortikosteroide. U slučaju poboljšanja potrebno je utvrditi najnižu dnevnu dozu peroralnih kortikosteroida kojima se održava zadovoljavajuća razina kontrole astme. Poželjno je da to pri dugotrajnom liječenju ne bude više od 5 mg prednizolona na dan.

Postoje lijekovi uz koje se doza peroralnih kortikosteroida može sniziti. Među njih spada i omalizumab (15), humanizirano monoklonsko anti-IgE-protutijelo proizvedeno rekombinantnom DNK-tehnologijom. Prema smjernicama GINA iz 2010. godine omalizumab se preporučuje kao dodatak standardnoj terapiji astme ako se uz nju ne postigne dobra kontrola astme. Glavne indikacije za omalizumab jesu teška astma, trajna bronhopneumonija, uz FEV<sub>1</sub> < 60%, uz maksimalne doze kombinirane terapije ICS-a i LABE, te učestala potreba za hitnim intervencijama i hospitalizacijama (najmanje jedna na godinu) (16). Najbolji rezultati postižu se u bolesnika s razinom ukupnog IgE-a između 75 i 700 IU/ml (17). Omalizumab se dozira individualno prema tjelesnoj masi bolesnika s teškom astmom i razini ukupnog IgE-a, tako da bolesnici primaju između 150 mg omalizumaba supkutano do 375 mg u pojedinačnoj dozi, jednom ili dva puta na mjesec. S obzirom na (visoku) cijenu lijeka te činjenicu da ne reagiraju svi bolesnici na njegovu primjenu, preporučuje se procijeniti učinkovitost omalizumaba nakon tromjesečne aplikacije. U slučaju objektivnog poboljšanja terapiju valja nastaviti (tzv. responderi), dok se inače ona prekida (tzv. neresponderi). U kategoriju lijekova koji se propisuju s ciljem sniženja doze peroralnih kortikosteroida uvršteni su i kolhicin, soli zlata, azatioprin, metotreksat, ciklosporin i klorokin. Ispituje se učinkovitost biološke terapije, poglavito monoklonskih protutijela protiv IL-5 i IL-13 (18). Za većinu navedenih lijekova ne postoji dovoljno dokaza da djeluju u teškoj astmi te se njihova uporaba bazira na pojedinačnoj odluci analizom od bolesnika do bolesnika, ako se ne postigne uspjeh nekim od uobičajenih lijekova. U slučajevima teške astme rezistentne na uobičajene lijekove dolazi do izražaja personalizirana medicina, uz posebnu kombinaciju lijekova za svakoga pojedinog bolesnika.

Valja istaknuti da su razvijene i nove metode liječenja poput bronhalne termoplastike pri čemu se radiofrekventnom energijom apliciranom kroz fleksibilni fiberbronhoskop pokušava temperaturom smanjiti masa glatkih miši-

ća bronha, a time i razina bronhoopstrukcije (19). Metoda je od 2010. godine odobrena od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) u liječenju teške astme. Poredbene studije kontrolirane placebom pokazale su dvogodišnje poboljšanje različitih parametara astme: 32% manje egzacerbacija, 84% manje dana u hitnim službama, 64% manje izostanaka s posla, škole i dnevnih aktivnosti te 73% niža stopa hospitalizacija zbog respiratornih razloga (20).

Danas je prevladalo mišljenje da se u bolesnika s teškom astmom, u kojih se ne može postići zadovoljavajući učinak pažljivim, dovoljno visokim doziranjem ICS-a, LABE, LTRA, teofilinima, antikolinergicima dugog djelovanja, te ako bolesnici nemaju indikaciju za omalizumab, treba provesti terapijski pokus antimikoticima (21). Velik broj bolesnika s astmom ima alergijsku senzibilizaciju na gljive, smatra se njih oko 20%, najčešće na *aspergillus* i *alternariju* (22). Dijagnostika ovih stanja je teška, jer ne postoji konzistentnost rezultata kožnih i seroloških testova, pri čemu se smatra da su kožni testovi osjetljiviji (23). Znatno broj autora smatra da je preosjetljivost na gljive važan etiopatogenetski mehanizam teške astme (24) pa se preporučuje pokušati liječenje teške astme antimikoticima, najčešće itraconazolom (200 mg na dan tijekom 8 mjeseci) (23).

U svakog bolesnika s teškom astmom treba više puta evaluirati dijagnozu astme, pridržavanje savjeta o terapiji i tražiti pokretače astme. Potrebno je provjeriti radi li se o astmi ili nekoj drugoj bolesti. Pritom mogu pomoći dodatne pretrage o čemu se detaljno govori u posebnom poglavlju ovog MEDICUSA o diferencijalnoj dijagnozi astme. Pridržavanje uporabe preporučenih lijekova uključuje provjeru tehnike inhalacije, snage udaha, učestalosti uporabe lijekova, redoslijeda njihova uzimanja, koncentracije nekih lijekova u plazmi i ponovnu edukaciju bolesnika o potrebi dugotrajnoga redovitog liječenja. Pokretači astme mogu biti brojni i nalaziti se u neposrednome kućnom okolišu, kao što je trajno izlaganje duhanskom dimu (25), ekskretima prašinske grinje ili žohara (26) ili u radnom okolišu (profesionalna astma). Katkad pokretači astme mogu postojati istodobno s astmom: gastroezofagealni refluks, emocionalni čimbenici ili nepodnošenje nekih lijekova, najčešće nesteroidnih antireumatika. Potrebno je usmjeriti pozornost i na gornje dišne putove, misliti na eventualni pridruženi rinosinusitis i/ili sinonazalnu polipozu, te započeti odgovarajuće liječenje. Prepoznavanje i zbrinjavanje navedenih stanja i pokretača može znatno unaprijediti uspjeh liječenja bolesnika s teškom astmom.

## Zaključak

U članku su raspravljani dijagnostički kriteriji teške astme, patofiziološki mehanizmi, klinička slika i mogućnosti liječenja. Svaki 10. bolesnik s astmom ima tešku astmu, u svijetu više od 20 milijuna ljudi, uz pretpostavku da u Hrvatskoj ima više od 9.000 osoba s teškom astmom. Patofiziološki mehanizmi u bolesnika s teškom astmom nisu potpuno razjašnjeni, ali je poznato da je češći neutrofilni obrazac upale u dišnim putovima te remodeliranje bronha koje ubrzano vodi u trajnu i ireverzibilnu bronhoopstrukciju. Najčešće se radi o nealergijskoj astmi u žena, pretežno fenotipu astme kasne pojavnosti i aspirinske astme, dok alergijska astma znatno rjeđe pripada skupini teških astma. Budući da u kliničkoj slici teške astme dominiraju kašalj, zaduha i bol u prsima, koji ne prolaze na uobičajenu terapiju astme, u svakog bolesnika s teškom astmom treba više puta evaluirati dijagnozu astme, jer mnoge druge plućne bolesti mogu sličiti teškoj astmi, poput kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), tumora pluća, tuberkuloze, ali i srčanih i gastrointestinalnih bolesti. Uvijek treba u bolesnika provjeriti pridržavanje propisane terapije astme, uključujući redovitost uporabe lijekova i tehniku inhalacije. Potrebno je tražiti pokretače astme te ih zbrinjavati i ukloniti.

Liječenje teške astme treba provoditi visokim dozama ICS-a, do 2.000 µg beklometazona, u kombinaciji s LABOM. Ako se ne postigne dobra kontrola astme, dodaju se antagonisti leukotrijenskih receptora, teofilinski preparati i antikolinergici dugog djelovanja. Ako se ne postigne uspjeh u liječenju teške astme, u dijela bolesnika treba pokušati liječenje omalizumabom, dok u drugom dijelu bolesnika koji imaju pozitivne kožne ili serološke testove na plijesni i/ili gljive, može se provesti liječenje antimikoticima tijekom više mjeseci. U pojedinih bolesnika provodi se liječenje jedinstvenim osobnim kombinacijama lijekova u skladu s personaliziranom medicinom. Osim medikamentnog liječenja u svijetu postoje i bronhoskopske metode liječenja poput bronhalne termoplastike, ali se još ne primjenjuju u Hrvatskoj. Cilj je liječenja bolesnika s teškom astmom maksimalno ublažiti simptome bolesti, smanjiti uporabu peroralnih kortikosteroida, produžiti razdoblja bez potrebe za sustavnim kortikosteroidima, pririjediti egzacerbacije, hitne intervencije i/ili hospitalizacije te podići kvalitetu življenja.

## Literatura

1. HOLGATE S, POLOSA R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368:780-93.
2. GIAVINA-BIANCHI P, AUN MV, BISACCIONI C, AGONDI R, KALIL J. Difficult-to-control asthma management through the use of a specific protocol. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:905-18.
3. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
4. The ENFUMOSA study group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
5. HOLGATE ST, ARSHAD HS, ROBERTS GC, HOWARTH PH, THURNER P, DAVIES DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clinical Science* 2010;118:439-50.
6. WENZEL SE. Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma. *Chest Clin Med* 2006;27:29-40.
7. SORKNESS R, BLEECHER ER, BUSEE WW, CALHOUN WJ i sur. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* 2008;104:394-403.
8. MURDOCH JR, LLOYD CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res* 2010;7:690:24-39.
9. BORISH L, CHIPS B, DENIZ Y i sur. TENOR Study Group. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:247-53.
10. BALZAR S, STRAND M, NAKANO T, WENZEL S. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms. *Int Arch Immunol* 2006;140:96-102.
11. LOTWALL J, CEZMI AA, BACHARIER LB i sur. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities with the asthma syndrome. *J Allerg Clin Immunol* 2011;127:355-60.
12. TURNER WARWICK M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977;71:73-86.
13. AYRES JG, MILES JF, BARNES PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998;53:315-21.
14. PAKHALE S, MULPURU S, BOYD M. Optimal management of severe/refractory asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2011;5:37-47.
15. SOLER M i sur. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
16. HUMBERT M, BEASLEY R, AYRES J i sur. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
17. BOUSQUET J, WENZEL S, HOLGATE S i sur. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
18. THOMSON NC, CHAUDHURI R, SPEARS M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Pulm Med* 2011;9:102.
19. COX PG, MILLER J, MITZNER W, LEFF AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J* 2004;24:659-63.
20. THOMSON N, RUBIN A, NIVEN R i sur. AIR Trial Study Group. Long term (5 Year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
21. DENNING DW, O'DRISCOLL BR, POWELL G i sur. Randomized Controlled Trial of Oral Antifungal Treatment for Severe Asthma with Fungal Sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:11-8.
22. BUSH RK, PROCHNAU JJ. Alternaria-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:227-34.
23. De OLIVEIRA E, GIAVINA-BIANCHI P i sur. Allergic bronchopulmonary aspergillosis diagnosis remains a challenge. *Respir Med* 2007;101:2352-7.
24. ZUREIK M, NEUKIRCH C, LEYNAERT B i sur. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325:411.
25. THOMSON NC, CHAUDHURI R, LIVINGSTON E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
26. HANSEN NN, EGGLESTON PA, KRISHNAN JA i sur. Asthma-related health status determinants of environment control practices for inner-city preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:409-17.

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.  
KBC Zagreb  
Klinika za plućne bolesti "Jordanovac"  
Poliklinika  
10000 Zagreb, Jordanovac 104  
e-mail: sanja.grle@kbc-zagreb.hr

### Primljeno/Received:

31. 10. 2011.  
October 31, 2011

### Prihvaćeno/Accepted:

28. 11. 2011.  
November 28, 2011